



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

20 JUIN 2003

Fait à Paris, le

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES 23 OCT 2002 DATE 75 INPI PARIS LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 23 OCT. 2002		Réservé à l'INPI 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 70097			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____ ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de l'imidazoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 03 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0213194		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 260899
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		70097	
6 MANDATAIRE			
Nom		RIVIERE	
Prénom		François	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) François RIVIERE, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. MARIELLO	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

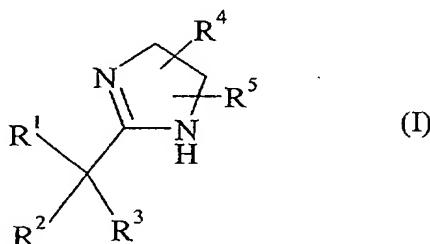
L'invention concerne de nouveaux dérivés de l'imidazoline, leur procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Sur le plan des structures chimiques, la littérature fournit de très nombreux exemples de dérivés de l'imidazoline. Ils ont été notamment décrit pour leur utilisation en thérapeutique.

Par exemples, des dérivés imidazoline sont connus comme ayant des propriétés cardiotoniques (GB 119/963), stimulantes α -adrénergiques (Eur. J. Med. Chem., 1989, 24(6), 619, J. Pharmacobio. Dyn., 1986, 9(4), 395), antidépressives et antiinflammatoires (US 3932-431), antihyperglycémiantes et antidiabétiques (EP 924209, EP 1145717, EP 288978, JP 04178381 et WO 0238559) ou pouvant traiter des pathologies liées aux récepteurs imidazoline (EP 846688).

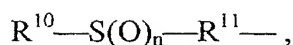
La demanderesse a présentement découvert de nouveaux dérivés imidazoline de structure originale cycloalkylimidazoline lui conférant des propriétés antidiabétiques dépourvu d'effets secondaires, du fait de l'absence d'inhibition de recapture de sérotonine.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R¹ représente un groupement hétéroaryle éventuellement substitué,
- R² représente un groupement cycloalkyle éventuellement substitué,
- R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- R⁴ et R⁵, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, R¹⁰—C(X)—R¹¹—, R¹⁰—Y—C(X)—R¹¹—, R¹⁰—C(X)—Y—R¹¹—, R¹⁰—Y—R¹¹— ou



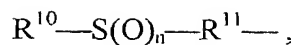
avec :

- R^{10} représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
- R^{11} représentant une liaison, ou un groupement alkylène, alkénylène ou alkynylène,
- 5 - X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR^{12} où R^{12} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- Y représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement amino ou alkylamino, et
- n représentant un entier compris inclusivement entre 1 et 2,

10 leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 15 - le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkénylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, 20 contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme "alkynylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- 25 ~~le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicycle 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et~~
- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicycle hydrocarboné comportant de 3 à 30 10 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations.



avec :

- R^{10} représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
- R^{11} représentant une liaison, ou un groupement alkylène, alkénylène ou alkynylène,
- 5 - X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR^{12} où R^{12} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- Y représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement amino ou alkylamino, et
- n représentant un entier compris inclusivement entre 1 et 2,

- 10 leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 15 - le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkénylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente,
- 20 contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme "alkynylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- 25 - le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicycle 1, 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicycle hydrocarboné comportant de 3 à
- 30 10 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations.



- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions cycloalkyle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

Un autre aspect avantageux concerne les composés de formule (I) pour lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène.

Le groupement alkyle préféré de l'invention pour les groupements R^4 et/ou R^5 est le groupement méthyle.

Les groupements cycloalkyle préférés de l'invention sont les groupements cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle et plus particulièrement le groupement cyclohexyle.

Les groupements hétéroaryle préférés de l'invention sont les groupements aromatique à 5 ou 6 chaînons tels que les groupements furanyle, thiényl, pyrrolyl, ou pyridyle et plus particulièrement thiényl.

- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions cycloalkyle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

Un autre aspect avantageux concerne les composés de formule (I) pour lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène.

Le groupement alkyle préféré de l'invention pour les groupements R^4 et/ou R^5 est le groupement méthyle.

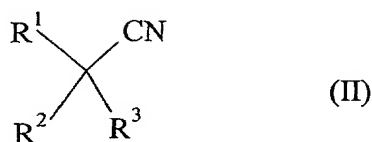
Les groupements R^2 préférés de l'invention sont les groupements cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle, éventuellement substitué par un groupement alkyle, et plus particulièrement le groupement cyclohexyle.

Les groupements hétéroaryle préférés de l'invention sont les groupements aromatique à 5 ou 6 chaînons tels que les groupements furanyle, thiényl, pyrrolyl, ou pyridyl et plus particulièrement thiényl.

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels, R^1 représente un groupement hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitués, R^2 représente un groupement cyclohexyle éventuellement substitué par un groupement alkyle, R^3 représente un atome d'hydrogène, R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

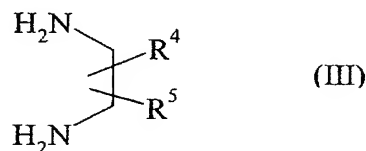
Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement le 2-[cyclohexyl(3-thiényl)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole et son tautomère le 2-[cyclohexyl(3-thiényl)méthyl]-5-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (II) qui se condensent à la diamine (III) :



dans laquelle R^4 et R^5 sont tels que définis dans la formule (I)

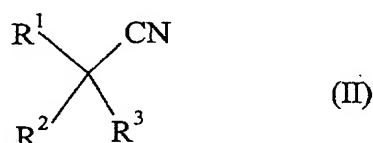
pour conduire en présence de catalyseur approprié aux composés de formule (I),

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels, R^1 représente un groupement hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitués, R^2 représente un groupement cyclohexyle ou cycloheptyle éventuellement substitué par un groupement alkyle, R^3 représente un atome d'hydrogène, R^4 et R^5 ,
 5 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

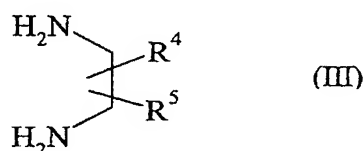
Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement le 2-[cyclohexyl(3-thiényl)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole et son tautomère le 2-[cyclohexyl(3-thiényl)méthyl]-5-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I),
 10 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (II) qui se condensent à la diamine (III) :



15 dans laquelle R^4 et R^5 sont tels que définis dans la formule (I)

pour conduire en présence de catalyseur approprié aux composés de formule (I),

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- 20 - que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base

pharmaceutiquement acceptable,
étant entendu

- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements carbonyles, thiocarbonyles, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) et (III) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
- que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

Les composés montrent notamment une excellente activité dans la réduction des taux de glucose sanguin. Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique dans le traitement et/ou la prophylaxie des hyperglycémies, dyslipidémies, et plus particulièrement dans le traitement des diabètes non insulino dépendants de type II, de l'obésité, de l'intolérance au glucose, et des complications diabétiques en particulier au niveau cardiovasculaire.

L'activité de ces composés est également recommandée pour le traitement et/ou la prophylaxie d'autres maladies incluant le diabète de type I, les hypertriglycéridémies, le syndrome métabolique, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies chez le diabétique, les hyperlipidémies et l'hypercholestérolémie.

Les composés de la présente invention possédant de surcroît une très faible affinité sur les sites de récepteur de la sérotonine, ils sont faiblement toxiques, contrairement à ceux de l'art antérieur.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les

suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par des techniques spectroscopiques et spectrométriques usuelles.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Le nom des composés exemplifiés ci après sous-entend aussi leur tautomère, par exemple le 2-[cyclohexyl(3-thiényl)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole et son tautomère le 2-[cyclohexyl(3-thiényl)méthyl]-5-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole.

**PROTOCOLE GENERAL A : synthèse des dérivés cycloalkylidène acétonitriles
(PREPARATIONS 1 à 6) :**

On ajoute 0,1 mole de dérivé acétonitrile à une solution de 0,1 mole d'éthylate de sodium dans 50 ml d'éthanol puis on introduit 0,1 mole de dérivé cétonique. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 4 heures, la solution obtenue est ensuite concentrée sous pression réduite jusqu'à la moitié du volume initial puis versée dans 200 ml d'eau. Après extraction à l'éther, les fractions étherées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Le produit ainsi obtenu sera utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

PROTOCOL GENERAL B : réduction des composés nitrés (PREPARATIONS 7 à 12)

On ajoute à une solution de 0,05 mole de composés de Préparation 1-6 dans 100 ml d'éthanol, 0,125 mole de borohydrure de sodium. La solution est chauffée au reflux de l'éthanol pendant 24 heures, l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 500 ml d'eau et extrait à l'éther. Le produit souhaité est obtenu après séchage sur sulfate de magnésium de la phase organique et évaporation de l'éther. Le produit ainsi obtenu sera utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

PREPARATION 1 : Cyclopentylidène(3-thiényl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du 3-thiénylacétonitrile et de la cyclopentanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 2 : Cyclohexylidène(2-thiényl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du 2-thiénylacétonitrile et de la cyclohexanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 3 : Cyclohexylidène(3-thiényl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du 3-thiénylacétonitrile et de la cyclohexanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 4 : (4-Méthylcyclohexylidène)(3-thiényl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du 3-thiénylacétonitrile et de la 4-méthylcyclohexanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 5 : Cycloheptalidène(3-thiènyl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du 3-thiènylacétonitrile et de la cycloheptanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 6 : Cyclohexylidène(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)acétonitrile

- 5 On obtient l'intermédiaire attendu à partir du (1-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)acétonitrile et de la cyclohexanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 7 : Cyclopentyl(3-thiènyl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 1, comme décrit dans le protocole général B.

10 **PREPARATION 8 : Cyclohexyl(2-thiènyl)acétonitrile**

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 2, comme décrit dans le protocole général B.

PREPARATION 9 : Cyclohexyl(3-thiènyl)acétonitrile

- 15 On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 3, comme décrit dans le protocole général B.

PREPARATION 10 : (4-Méthylcyclohexyl)(3-thiènyl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 4, comme décrit dans le protocole général B.

PREPARATION 11 : Cycloheptyl(3-thiènyl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 5, comme décrit dans le protocole général B.

PREPARATION 12 : Cyclohexyl(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)acétonitrile

5 On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 6, comme décrit dans le protocole général B.

PREPARATION 13 : Cyclohexyl(pyridin-2-yl)acétonitrile

10 On ajoute 0,1 mole de 2-pyridylacétonitrile dans 10 ml de benzène à une suspension de 0,011 mole d'amidure de sodium dans 15 ml de benzène anhydre. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. On laisse ensuite revenir la solution à température ambiante pour pouvoir additionner goutte à goutte 0,1 mole de bromocyclohexane puis la solution est de nouveau au reflux portée à reflux pendant 8 heures.

15 Le mélange est refroidi et 50 ml d'eau sont additionnés pour éliminer l'excès d'amidure de sodium. La phase organique est extraite, séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite.

PROTOCOLE GENERAL C : synthèse des composés des EXEMPLES 1 à 12 :

20 On dissout 0,02 mole composés des préparations 7 à 13 dans 25 ml du dérivé diaminé choisi, on ajoute une quantité catalytique de pentasulfure de phosphore (0,5 g, 0,001 mole). Le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. La solution est ensuite versée dans 50 ml d'eau et extraite avec 2 fois 50 ml de dichlorométhane. Après évaporation du solvant, le produit est recristallisé dans un minimum d'acétonitrile.

EXEMPLE 1 : 2-[Cyclopentyl(3-thiènyl)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 7, et de la 1,2-

éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 157°C.

EXEMPLE 2 : 2-[Cyclohexyl(2-thiènyl)méthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 8, et de la 1,2-
5 éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 155°C.

EXEMPLE 3 : 2-[Cyclohexyl(3-thiènyl)méthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 9, et de la 1,2-
éthanediamine, suivant le protocole général C.

10 *Point de fusion* : 182°C.

**EXEMPLE 4 : 2-[Cyclohexyl(3-thiènyl)méthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole,
énantiomère 1**

En séparant par chromatographie chirale le composé précédemment décrit dans l'exemple
3, un des énantiomères est isolé.

15 **EXEMPLE 5 : 2-[Cyclohexyl(3-thiènyl)méthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole,
énantiomère 2**

En séparant par chromatographie chirale le composé précédemment décrit dans l'exemple
3, l'autre énantiomère est isolé.

EXEMPLE 6 : 2-[Cyclohexyl(3-thiènyl)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1H-imidazole

20 On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 9, et de la 1,2-
propanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 155°C.

EXEMPLE 7 : 2-[Cyclohexyl(3-thiènyl)méthyl]-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 9, et de la 2-méthyl-1,2-propanediamine, suivant le protocole général C.

5 *Point de fusion* : 162°C.

EXEMPLE 8 : 2-[(4-Méthylcyclohexyl)(3-thiènyl)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 10, et de la 1,2-éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 168°C.

10 **EXEMPLE 9 :** 2-[Cyclohexyl(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 12, et de la 1,2-éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 120°C.

15 **EXEMPLE 10 :** 2-[Cyclohexyl(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]pyridine

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 13, et de la 1,2-éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 116°C.

EXEMPLE 11 : 2-[Cycloheptyl(3-thiènyl)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

20 On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 11, et de la 1,2-éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 155°C.

EXEMPLE 12 : 2-[Cycloheptyl(3-thiényl)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1H-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 11, et de la 1,2-propanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 125°C.

5

ETUDE PHARMACOLOGIQUE**EXEMPLE A : Activité hypoglycémiante**

10

L'activité hypoglycémiante des dérivés de l'invention a été recherchée sur des rats mâles Wistar d'environ 250 g âgés de trois mois. Un diabète expérimental est obtenu par injection *iv* d'une faible dose de streptozotocine (35 mg/kg *iv*) dissoute dans un tampon citrate sous anesthésie au chlorhydrate de Kétamine. Ces rats sont appelés "STZ", ils sont caractérisés par une légère hyperglycémie basale, une nette intolérance au glucose et une franche altération de la sécrétion d'insuline.

L'homéostasie a été évaluée par un test de tolérance au glucose, réalisée deux semaines après injection de streptozotocine.

15

Enfin l'activité hypoglycémiant a été évalué sur des rats "Zucker". Les rats "Zucker fatty" fa/fa sont apparus à la suite d'une mutation spontanée dans la souche 13 M (Zucker & Zucker, 1961), et sont génétiquement insulino-résistants et obèses.

20

Leur obésité est observable dès l'âge de quatre semaines, elle s'accompagne donc d'insulino-résistance, d'une hyperinsulinémie, et d'une hyperlipidémie. Ce modèle est prédictif des états diabétiques présentant des désordres métaboliques associés tel que l'obésité.

L'homéostasie a été évaluée également par un test de tolérance au glucose.

. Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT)

25

Le glucose est administré *per os* (2g/kg) à des rats vigiles. Les échantillons de sang sont collectés avant et 10, 20, 30, 40, 60, 90 et 120 minutes après l'administration du glucose.

Le produit à tester est administré *per os* 1 heure avant l'OGTT, et les animaux témoins reçoivent le solvant (gomme arabique).

Les composés de l'invention diminuent très significativement la glycémie.

Par exemple, à 10 mg/kg le composé de l'Exemple 6 diminue la glycémie de 13 %, 18 % et 14 % sur les rats Wistar non diabétique, sur les rats Wistar STZ et sur les rats Zucker respectivement.

EXEMPLE B : Activité hypolipémiante

Les produits de l'invention ont été testés *in vivo* chez la souris obèse ob/ob, utilisé comme modèle d'insulinorésistance associée à l'obésité. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 6 baisse significativement les triglycérides (après administration chronique par voie orale à la dose de 30 mg/kg/jour pendant 4 jours) de 32 % (animaux traités avec le composé de l'Exemple 6 vs. animaux non traités).

Dans ce modèle, les composés de l'invention se sont donc révélés être aussi de puissants hypolipémiants.

EXEMPLE C : Détermination de l'affinité pour les sites de recapture de la sérotonine chez le rat

L'affinité des composés de l'invention a été déterminée par des expériences de compétition avec le [³H]-paroxetine. Les membranes sont préparées à partir de cortex frontal de rat et incubées en triple avec 0.25 nM de [³H]-paroxetine et le ligand froid dans un volume final de 0.4 ml, pendant 2 heures à 25°C. Le tampon d'incubation contient 50 mM de TRIS-HCl (pH 7.4), 120 mM de NaCl et 5 mM de KCl. La fixation non-spécifique est déterminée avec 10 µM de citalopram. A la fin de l'incubation, le milieu est filtré au travers de filtres et lavés trois fois avec 5 ml de tampon refroidit. La radioactivité retenue sur les filtres est déterminée par comptage du liquide de scintillation. Les isothermes de binding sont analysées par régression non-linéaire pour déterminer les valeurs d'IC₅₀.

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une plus faible affinité pour les sites de recapture de la sérotonine que ceux de l'art antérieur, et donc une diminution de la toxicité centrale confirmée par le test d'Irwin (voir Exemple D).

A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 3 possède une IC_{50} de 2.10^{-6} M, supérieure à celle de l'art antérieur (EP 846688) : du 2-[cyclohexyl(phényl)méthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole ($1,5.10^{-7}$ M).

EXEMPLE D : Etude de toxicité aigüe – Test d'Irwin

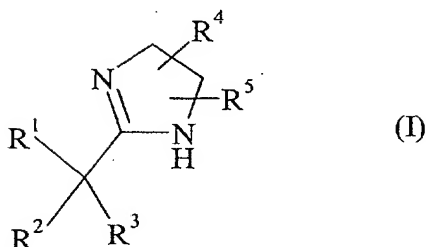
Trois rats par dose sont traités *per os* avec un des composés de l'invention (dispersé dans 0,5 % de carboxyméthylcellulose dans l'eau distillée) et sont observés à des intervalles de temps réguliers après 24 heures. La présence ou l'absence des symptômes sont enregistrés : mortalité, sédation, excitation, agressivité, forme de la queue, convulsions, douleurs, tremblements, exophtalmie, salivation, piloérection, défécation, peur, etc, suivant les critères décrits par Irwin (Psychopharmacologia, 1968, 13, 222). Ce test permet une évaluation de la toxicité et de l'effet sur le comportement.

Il apparaît que les composés de l'invention, d'après l'index thérapeutique (rapport de la dose minimale active sur la dose d'apparition des signes au niveau du système nerveux central), sont moins toxiques que ceux de l'art antérieur.

EXEMPLE E : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

Composé de l'exemple 6.....	10 g
Hydroxypropylcellulose.....	2 g
Amidon de blé.....	10 g
Lactose.....	100 g
Stéarate de magnésium.....	3 g
Talc.....	3 g

REVENDEICATIONS**1. Composés de formule (I) :**

dans laquelle :

- 5 • R^1 représente un groupement hétéroaryle éventuellement substitué,
- R^2 représente un groupement cycloalkyle éventuellement substitué,
- R^3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, $R^{10}-C(X)-R^{11}-$,
- 10 $R^{10}-Y-C(X)-R^{11}-$, $R^{10}-C(X)-Y-R^{11}-$, $R^{10}-Y-R^{11}-$ ou $R^{10}-S(O)_n-R^{11}-$,
- avec :
- R^{10} représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
- R^{11} représentant une liaison, ou un groupement alkylène, alkénylène ou alkynylène,
- 15 - X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR^{12} où R^{12} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- Y représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement amino ou alkylamino, et
- n représentant un entier compris inclusivement entre 1 et 2,

20 leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkénylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme "alkynylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicycle 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicycle hydrocarboné comportant de 3 à 10 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations.
- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions cycloalkyle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

étant entendu que :

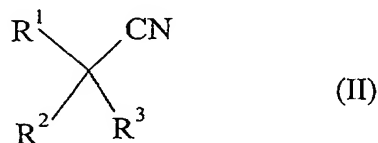
- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkénylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme "alkynylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicycle 1, 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicycle hydrocarboné comportant de 3 à 10 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations.
- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions cycloalkyle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

-
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 ou 2 pour lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 4. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels R^1 représente un groupement hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 5. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 4 pour lesquels R^2 représente un groupement cycloalkyle à 5, 6 ou 7 chaînons, éventuellement substitué par un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 6. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels R^1 représente un groupement hétéroaryle à 5, ou 6 chaînons, éventuellement substitué, R^2 représente un groupement cyclohexyle ou cycloheptyle éventuellement substitué par un groupement alkyle, R^3 représente un atome d'hydrogène, et R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 7. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1, 2, 5 ou 6 pour lesquels le groupement alkyle représente un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 8. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 7 qui est le 2-[cyclohexyl(3-thiényl)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole, ses énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

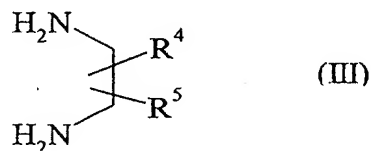
3. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 ou 2 pour lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 4. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels R^1 représente un groupement hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 5. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 4 pour lesquels R^2 représente un groupement cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle, éventuellement substitué par un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 6. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels R^1 représente un groupement hétéroaryle à 5, ou 6 chaînons, éventuellement substitué, R^2 représente un groupement cyclohexyle ou cycloheptyle éventuellement substitué par un groupement alkyle, R^3 représente un atome d'hydrogène, et R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 7. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1, 2, 5 ou 6 pour lesquels le groupement alkyle représente un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
-
- 25 8. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 7 qui est le 2-[cyclohexyl(3-thiényl)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole, ses énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

- 5 composés de formule (II) qui se condensent à la diamine (III) :



dans laquelle R^4 et R^5 sont tels que définis dans la formule (I)

pour conduire en présence de catalyseur approprié aux composés de formule (I),

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- 10 - dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 15 10. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon une quelconque des revendications 1 à 8, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

- 20 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type II non insulino-dépendant, l'obésité, le diabète de type I, l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et leurs complications cardiovasculaires.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type I, II et ses complications cardiovasculaires.
- 5 13. Compositions pharmaceutique selon la revendication 10 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type I et II.
-



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		70097	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213194	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de l'imidazoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RAULT	
Prénoms		Sylvain	
Adresse	Rue	Route de Saint-Pierre sur Dives	
	Code postal et ville	14370	MOULT (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		KOPP	
Prénoms		Marina	
Adresse	Rue	33, rue Saint Martin	
	Code postal et ville	14400	BAYEUX (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LANCELOT	
Prénoms		Jean-Charles	
Adresse	Rue	Tour en Bessin RN 13	
	Code postal et ville	14400	LE BOURG (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 23 octobre 2002 François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		70097	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 13194	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de l'imidazoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		LEMAITRE	
Prénoms		Stéphane	
Adresse	Rue	29, rue des Bruyères	
	Code postal et ville	27220	BOIS LE ROY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CAIGNARD	
Prénoms		Daniel-Henri	
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BIZOT-ESPIARD	
Prénoms		Jean-Guy	
Adresse	Rue	2, rue de la Convention	
	Code postal et ville	75015	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 23 octobre 2002 François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 3.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		70097	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213194	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de l'imidazoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du Parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 23 octobre 2002			
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



2

1
